

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br><b>A61K 38/21 // (A61K 38/21, 31:70)</b>  |  | A1   | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/07409</b><br>(43) Date de publication internationale: 18 février 1999 (18.02.99) |
| <br>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01727<br>(22) Date de dépôt international: 3 août 1998 (03.08.98)<br><br>(30) Données relatives à la priorité:<br>97/09975 4 août 1997 (04.08.97) FR<br>97/10644 26 août 1997 (26.08.97) FR<br>97/11543 17 septembre 1997 (17.09.97) FR   |  | <br>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br>Publiée<br><i>Avec rapport de recherche internationale.<br/>Avec revendications modifiées et déclaration.</i> |  |
| <br>(71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53 rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).<br><br>(72) Inventeur; et<br>(75) Inventeur/Déposant ( <i>US seulement</i> ): DESCHAMPS DE PAILLETTÉ, Evelyne [FR/FR]; 60, avenue Théophile Gautier, F-75016 Paris (FR).<br><br>(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Société de Conseils Administratifs et Financiers (S.C.A.F.), Service Brevets et Marques, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).   |  |  |  |
| <br>(54) Title: PRODUCT COMPRISING AT LEAST A DOUBLE STRANDED RNA COMBINED WITH AT LEAST AN ANTIVIRAL AGENT<br><br>(54) Titre: PRODUIT COMPRENANT AU MOINS UN ARN DOUBLE BRIN EN ASSOCIATION AVEC AU MOINS UN AGENT ANTI-VIRAL<br><br>(57) Abstract<br><br>The invention concerns a product comprising at least a double stranded RNA (RNAdb) combined with at least an antiviral agent for therapeutic use in the treatment of a viral disease, in particular different types of hepatitis.<br><br>(57) Abrégé<br><br>L'invention concerne un produit comprenant au moins un ARN double brin (ARNdb) en association avec au moins un agent anti-viral pour une utilisation thérapeutique dans le traitement d'une maladie virale, en particulier des hépatites. |  |  |  |

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lithuanie                                | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   | ML | Mali                                     | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | MN | Mongolie                                 | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MR | Mauritanie                               | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MW | Malawi                                   | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MX | Mexique                                  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | NE | Niger                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NL | Pays-Bas                                 | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NO | Norvège                                  | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NZ | Nouvelle-Zélande                         | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CM | Cameroon                  | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakhstan                                    | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   |    |  |    |                       |

PRODUIT COMPRENANT AU MOINS UN ARN DOUBLE BRIN EN ASSOCIATION AVEC AU MOINS UN AGENT ANTI-VIRAL

La présente invention concerne un produit comprenant au moins un ARN double brin (ARNdb) en association avec au moins un agent anti-viral, de préférence un interféron, pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement d'une maladie virale. Un tel produit peut notamment être utilisé dans le 5 traitement d'une hépatite virale.

La demanderesse a trouvé que l'association d'ARNdb avec un agent anti-viral, et notamment l'interféron, procure un effet synergique inattendu dans le traitement des maladies virales, notamment le traitement d'une hépatite virale.

L'invention a donc pour objet un produit comprenant au moins un ARNdb en association 10 avec au moins un agent anti-viral pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement d'une maladie virale.

Par ARNdb, on entend de préférence l'acide polyadénylique complexé avec l'acide polyuridylique, aussi appelé poly(A)-poly(U) ou Poly-adenur®. D'autres ARNdb peuvent être utilisés pour l'invention, notamment un complexe de l'acide polyinosinique 15 avec l'acide polycytidylique, également connu sous le nom de poly(I)-poly(C), ainsi que ces mêmes complexes modifiés par introduction d'acide uridylique dans la chaîne de l'acide polycytidylique, tel le produit Ampligen® de la société HEMISPERx (pour une description de ces produits, se référer notamment à la demande de brevet européen EP 0 300 680). L'ARNdb utilisé peut être par exemple un mélange d'ARNdb tels que 20 défini ci-dessus. De préférence, les ARNdb sont préparés selon le procédé décrit dans le brevet français No. 2 622 586.

Par agent anti-viral, on entend dans la présente demande aussi bien un agent agissant directement sur le virus, tel que par exemple la ribavirine ou la lamivudine, qu'un agent immunomodulateur, c'est-à-dire un agent qui diminue ou renforce les défenses 25 immunitaires, tel que la ciclosporine ou un interféron. Les agents anti-viraux associés à l'ARNdb pourront par exemple être choisis parmi un interféron tel que les interférons  $\alpha$ ,

- 2 -

$\beta$  et  $\gamma$  ou les interférons consensus, et en particulier un interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), d'autres lymphokines comme les interleukines, par exemple l'IL 6 ou l'IL 9, le ganciclovir, la coumermycine A1, la lamivudine, la ribavirine, la vidarabine, la didéoxyinosine (DDI), l'azathioprine, la prednisolone et la ciclosporine. De préférence, l'agent anti-viral associé 5 à l'ARNdb sera un interféron.

Par interféron  $\alpha$ , on entend l'un ou plusieurs des différents interférons  $\alpha$  tels que par exemple les interférons  $\alpha$ -2a,  $\alpha$ -2b,  $\alpha$ -2c,  $\alpha$ -n<sub>1</sub>,  $\alpha$ -n<sub>3</sub>, ou tout autre analogue possédant des propriétés immunologiques comparables. Par interféron consensus, on entend par exemple les interférons IFN-con1, IFN-con2 et IFN-con3 (ces interférons 10 consensus sont notamment décrits dans le brevet américain US 5,372,808 ou la demande de brevet PCT WO 93/21229).

Par utilisation thérapeutique simultanée, on entend dans la présente demande une administration de plusieurs principes actifs par la même voie et au même moment. Par utilisation séparée, on entend notamment une administration de plusieurs principes actifs 15 sensiblement au même moment par des voies différentes. Par utilisation thérapeutique étalée dans le temps, on entend une administration de plusieurs principes actifs à des moments différents et notamment un mode d'administration selon lequel l'ensemble de l'administration de l'un des principes actifs est effectué avant que l'administration de l'autre ou des autres ne commence. On peut ainsi administrer l'un des principes actifs 20 pendant plusieurs mois avant d'administrer l'autre ou les autres principes actifs. Il n'y a pas de traitement simultané dans ce cas.

Par maladie virale, on entend notamment une hépatite virale, et en particulier l'hépatite B ou l'hépatite C. Les hépatites virales traitées par le produit selon l'invention pourront être de type chronique ou aigu. De préférence, le produit de l'invention s'adresse aux 25 hépatites chroniques.

L'invention concerne donc notamment un produit caractérisé en ce qu'il comprend :

- i) un ARNdb en association avec
- ii) un agent anti-viral

pour une utilisation thérapeutique étalée dans le temps dans le traitement d'une maladie 30 virale. De préférence, l'utilisation d'ARNdb a lieu avant celle de l'agent anti-viral.

Selon une variante préférée de l'invention, l'invention concerne un produit caractérisé en ce qu'il comprend :

- i) un ARNdb en association avec

## ii) un interféron

pour une utilisation thérapeutique étalée dans le temps dans le traitement d'une maladie virale. De préférence, l'utilisation d'ARNdb a lieu avant celle de l'interféron. De préférence, l'interféron utilisé sera un interféron  $\alpha$ .

5 Selon un aspect particulier de l'invention, le produit comprend au moins un ARNdb en association avec au moins un agent anti-viral qui peut être un agent immunomodulateur, et est caractérisé en ce qu'il comprend également au moins un agent anti-viral agissant directement sur les virus pour une utilisation simultanée ou séparée avec le ou les agents immunomodulateurs dans le traitement d'une maladie virale. De préférence, le ou les  
10 agents immunomodulateurs sont des interférons.

Selon une autre variante de l'invention, le produit, qui comprend au moins un ARNdb en association avec au moins un agent anti-viral, de préférence un interféron, est caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins un autre agent anti-viral pour une utilisation thérapeutique étalée dans le temps et antérieure à celle de l'ARNdb dans le traitement  
15 d'une maladie virale. Parmi les autres agents anti-viraux utilisables pour cette variante particulière de l'invention, on peut citer d'autres lymphokines que les interférons comme les interleukines, par exemple l'IL 6 ou l'IL 9, le ganciclovir, la coumermycine A1, la lamivudine, la ribavirine, la vidarabine, la didéoxyinosine (DDI), l'azathioprine, la prednisolone et la ciclosporine.

20 Tout particulièrement, l'invention concerne un produit caractérisé en ce qu'il comprend :

i) un agent anti-viral en association avec  
ii) un ARNdb,  
et iii) un interféron éventuellement associé simultanément ou séparément à un agent anti-viral agissant directement sur les virus

25 pour une administration séparée dans le temps et effectuée dans l'ordre indiqué ci-dessus dans le traitement d'une maladie virale, en particulier d'une hépatite virale.

Différentes séquences d'administration de l'ARNdb et de l'agent anti-viral peuvent être envisagées. Selon un mode particulier de l'invention, l'ARNdb et l'antiviral ne sont pas administrés simultanément. De façon préférentielle, l'ARNdb est administré avant l'agent  
30 anti-viral associé. Le traitement par l'ARNdb est étalé de préférence pendant une période de 1 à 12 mois ou plus, par exemple 6 mois, et suivi par une administration sur une durée équivalente ou différente de l'agent anti-viral.

L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, un produit selon l'invention, c'est-à-dire un produit comprenant au moins un ARNdb en association avec au moins un agent anti-viral, de préférence un interféron, en association avec des excipients ou supports appropriés, pour une 5 utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement des maladies virales.

De préférence, la maladie virale traitée par les produits et compositions pharmaceutiques selon l'invention sera une hépatite virale, telle l'hépatite A, B, C ou G ou les hépatites "non A, non B, non C, non G", c'est-à-dire d'autre type que les hépatites A, B, C ou G. 10 Les produits et compositions pharmaceutiques selon l'invention s'adresseront tout particulièrement au traitement de l'hépatite B ou l'hépatite C. Par ailleurs, les hépatites virales traitées par les produits et compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être des hépatites virales aiguës ou chroniques et seront de préférence des hépatites virales chroniques. Les hépatites virales traitées par les produits et compositions 15 pharmaceutiques selon l'invention seront de façon particulièrement préférentielle les hépatites chroniques B ou C.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un produit selon l'invention peuvent être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent 20 être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un produit selon l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des 25 suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

Enfin, l'invention concerne l'utilisation d'un produit selon l'invention, c'est-à-dire un produit comprenant au moins un ARNdb et au moins un agent anti-viral pour fabriquer 30 un médicament destiné à traiter des maladies virales, en particulier une hépatite virale. De préférence, la maladie virale traitée par le produit selon l'invention sera l'hépatite B ou l'hépatite C. De préférence, l'agent anti-viral associé à l'ARNdb est un interféron. On préférera tout particulièrement un interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

Le mode d'administration d'un produit selon l'invention est choisi parmi les modes 35 d'administration classiques. Ainsi, l'administration d'ARNdb peut par exemple se faire

- 5 -

par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire ou intraveineuse, ou par voie sous-cutanée. De même, l'administration des agents anti-viraux peut se faire selon les mêmes voies. Pour chacun de ces composés, l'homme du métier choisira la méthode d'administration la plus appropriée.

5 La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g par administration suivant le type de composé actif utilisé.

Pour l'ARNdb, notamment pour le poly(A)-poly(U), on pourra envisager une dose de préférence comprise entre 10 mg et 3 g par prise. Le produit peut être administré de façon journalière ou plusieurs fois par semaine. On peut par exemple administrer de 10 15 mg à 1,5 g, de préférence de l'ordre de 50 à 300 mg deux ou trois fois par semaine.

La dose d'interféron sera en principe celle couramment utilisée par l'homme du métier, et de préférence comprise entre 0,5 et 60 millions d'unités internationales par prise. Avec un IFN- $\alpha$ , la prise peut être par exemple de 1 à 50 millions d'unités, de préférence entre 1 et 10 et notamment entre 3 et 6 millions d'unités. Par ailleurs, l'administration peut être 15 journalière ou effectuée plusieurs fois par semaine. On peut notamment effectuer deux ou trois administrations par semaine. Par exemple, on pourra choisir d'administrer entre 3 et 6 millions d'unités deux ou trois fois par semaine.

Selon une autre variante de l'invention, on pourra en outre faire précéder le traitement par l'ARNdb par un traitement par un agent anti-viral. Par exemple, on pourra administrer 20 durant une première période un interféron, de la lamivudine ou de la ribavirine, durant une deuxième période de l'ARNdb, et enfin durant une troisième période un interféron éventuellement associé à au moins un autre agent anti-viral tel la ribavirine ou la lamivudine. De préférence, l'interféron employé pour le traitement sera un IFN- $\alpha$ .

Pour choisir les modes et les doses d'administration, l'homme du métier pourra 25 également consulter utilement l'article suivant (et les références qui y sont citées) : Daniel DHUMEAUX, *La revue du praticien*, 45, p. 2519-2522 (1995).

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les 30 publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

**Propriétés cliniques des produits de l'invention****Exemple 1 :**

Un groupe de 10 malades atteints d'hépatite C a été traité successivement par du poly(A)-poly(U), puis par de l'interféron.

5 Le traitement s'est déroulé de la façon suivante :

- dans un premier temps, les malades ont reçu deux fois par semaine durant 24 semaines une dose de 150 mg de poly(A)-poly(U) administrée par voie intraveineuse ;
- à l'issue de ce premier traitement, les malades ont reçu 3 fois par semaine durant 24 semaines une dose de 3 millions d'unités d'interféron administrée par voie intraveineuse.

10 A l'issue de ce double traitement, on a observé une rémission de la maladie chez 6 patients, une rémission suivie d'une rechute chez un septième patient, tandis que le traitement n'a pas eu d'effet pour 3 patients seulement.

15 A titre de comparaison, un traitement effectué uniquement avec de l'interféron offre une rémission dans seulement 20 à 30 % des cas (cf. Daniel DHUMEAUX, *La revue du praticien*, 45, p. 2519-2522 (1995)).

**Exemple 2 :**

Deux groupes de malades atteints d'hépatite B chronique active, le premier constitué de 42 patients (groupe A), le second de 44 patients (groupe B), reçoivent, à partir de la même date, les traitements suivants :

20 - les malades du groupe A reçoivent deux fois par semaine durant 24 semaines une dose de 150 mg de poly(A)-poly(U) administrée par voie intraveineuse, puis trois fois par semaine durant les 24 semaines qui suivent une dose de 6 millions d'unités d'IFN- $\alpha$  administrée par voie sous-cutanée ;

25 - les malades du groupe B ne reçoivent aucun traitement pendant les 24 premières semaines, puis reçoivent trois fois par semaine durant les 24 semaines suivantes une dose de 6 millions d'unités d'IFN- $\alpha$  administrée par voie sous-cutanée.

On détermine la présence d'ADN du virus HBV et la séroconversion HBe 24, 48 et 72 semaines après la date de début du traitement éventuel par du poly(A)-poly(U). Les résultats, exprimés en pourcentage des patients répondant au traitement, sont résumés dans le tableau ci-après :

| Critère   | Après 24 semaines |          | Après 48 semaines |           | Après 72 semaines |           |
|---|-------------------|----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
|   | Groupe A          | Groupe B | Groupe A          | Groupe B  | Groupe A          | Groupe B  |
|   |                   |          |                   |           |                   |           |
| Absence d'ADN du virus HBV ou réduction de plus de 50 % | 40 %              | 37 %     | 94 %<br>+         | 58 %<br>+ | 71 %<br>*         | 39 %<br>* |
| Séroconversion HBe                                      | 14 %              | 7 %      | 29 %              | 14 %      | 33 %<br>**        | 9 %<br>** |

+ p = 0,001 ; \* p = 0,02 ; \*\* p = 0,006

5 Conclusion : chez les patients atteints d'hépatite B chronique active, le prétraitement par le poly(A)-poly(U) avant le traitement par l'IFN- $\alpha$  a eu pour résultat d'accroître le taux de réponse au traitement de 6 mois par l'IFN- $\alpha$  et a diminué le nombre de rechutes après ce traitement.

Revendications :

1. Produit caractérisé en ce qu'il comprend au moins un ARN double brin (ARNdb) en association avec au moins un interféron pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement d'une maladie virale.
- 5 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ARNdb est l'acide polyadénylique complexé avec l'acide polyuridylique.
3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ARNdb un complexe de l'acide polyinosinique avec l'acide polycytidylique.
4. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'interféron est choisi parmi les interférons  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  ou les interférons consensus correspondants.
- 10 5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agent anti-viral est un interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).
6. Produit selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'utilisation d'ARNdb a lieu avant celle de l'agent anti-viral.
- 15 7. Produit selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins un autre agent anti-viral pour une utilisation thérapeutique étalée dans le temps et antérieure à celle de l'ARNdb dans le traitement d'une maladie virale.
8. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend :
  - i) un agent anti-viral, en association avec
  - 20 ii) un ARNdb,
  - et iii) un interféron éventuellement associé simultanément ou séparément à un agent anti-viral agissant directement sur les virus
- pour une administration séparée dans le temps et effectuée dans l'ordre indiqué ci-dessus dans le traitement d'une maladie virale.
- 25 9. Produit selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la maladie virale est une hépatite virale, de préférence une hépatite virale chronique.

- 9 -

10. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'hépatite virale est l'hépatite B.
11. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'hépatite virale est l'hépatite C.
- 5 12. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en association avec des excipients ou supports appropriés.
13. Utilisation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 11 pour fabriquer un médicament destiné à traiter des maladies virales, en particulier une hépatite virale.
- 10 14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que la maladie virale est l'hépatite B.
15. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que la maladie virale est l'hépatite C.

**REVENDICATIONS MODIFIEES**

[reçues par le Bureau international le 01 Fevrier 1999 (01.02.99);  
revendications 1,5-11 et 13 à 15 modifiée ;  
autres revendications inchangées  
(2 pages)]

1. Produit caractérisé en ce qu'il comprend au moins un ARN double brin (ARNdb) en association avec au moins un interféron pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement d'une hépatite virale.
- 5 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ARNdb est l'acide polyadénylique complexé avec l'acide polyuridylique.
3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ARNdb un complexe de l'acide polyinosinique avec l'acide polycytidylique.
4. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'interféron est choisi parmi les interférons  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  ou les interférons consensus correspondants.
- 10 5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'interféron est un interféron  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).
6. Produit selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'utilisation d'ARNdb a lieu avant celle de l'interféron.
- 15 7. Produit selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins un autre agent anti-viral pour une utilisation thérapeutique étalée dans le temps et antérieure à celle de l'ARNdb dans le traitement d'une hépatite virale.
8. Produit selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend :
  - i) un agent anti-viral, en association avec
  - 20 ii) un ARNdb,
  - et iii) un interféron éventuellement associé simultanément ou séparément à un agent anti-viral agissant directement sur les virus

pour une administration séparée dans le temps et effectuée dans l'ordre indiqué ci-dessus dans le traitement d'une hépatite virale.
- 25 9. Produit selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'hépatite virale est une hépatite virale chronique.

**10. Produit selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'hépatite virale est l'hépatite B.**

**11. Produit selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'hépatite virale est l'hépatite C.**

5 **12. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en association avec des excipients ou supports appropriés.**

**13. Utilisation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 11 pour fabriquer un médicament destiné à traiter une hépatite virale.**

10 **14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'hépatite virale est l'hépatite B.**

**15. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'hépatite virale est l'hépatite C.**

## DECLARATION SELON L'ARTICLE 19

Les documents de catégorie X cités dans le rapport de recherche internationale sont les textes des demandes de brevet européen EP 0 300 680 A (D1), EP 0 306 347 A (D2), EP 0 286 224 A (D3), EP 0 281 380 A (D4) et EP 0 213 921 A (D5).

La nouveauté des revendications 1 à 6 et 9 à 15 est contestée du fait des antériorités précédentes.

Nous examinerons uniquement la validité de la revendication 1, toutes les autres revendications dépendant de celle-ci.

### 1. Discussion des documents de l'art antérieur :

Le document D1 concerne l'utilisation d'ARN double brin (ARNdb) pour préparer un médicament destiné à traiter un désordre inflammatoire caractérisé par des niveaux élevés de complexes immunologiques circulant dans le sang d'un patient. Selon une variante particulière de l'invention, on utilise l'ARNdb en association avec une lymphokine, comme par exemple un interféron ou une interleukine. Ce document antériorise la revendication 1 dans le cas où le désordre inflammatoire serait causé par une maladie virale.

Le document D2 concerne l'utilisation d'un ARNdb pour le diagnostic et le traitement de déficiences en ARNdb.

Le document D3 concerne un produit comprenant de l'ARNdb associé à des inhibiteurs viraux pour une utilisation simultanée, séparée ou séquentielle dans le traitement d'une maladie virale. Ce document aussi antériorise la revendication 1.

Le document D4 divulgue la combinaison d'ARNdb et de lymphokines pour traiter le cancer et des maladies virales. Ce document antériorise la revendication 1.

Enfin, le document D5 concerne l'induction de la production d'interféron par les ARNdb.

On constate cependant qu'aucun des documents cités ne divulgue ni ne suggère que des ARNdb peuvent être utilisés avec un interféron pour obtenir un effet synergique dans le traitement d'une hépatite virale.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 98/01727

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 6 A61K38/21 // (A61K38/21, 31:70)   |  |  |
| According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC  |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 6 A61K  |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |  |
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
| X   | EP 0 300 680 A (HEM RES INC)<br>25 January 1989<br>cited in the application<br>see page 4, line 10-14; claims<br>---                     | 1-6, 9-15  |
| X   | EP 0 306 347 A (HEM RES INC) 8 March 1989<br><br>see page 4, line 60 - page 5, line 49<br>see page 19, line 30 - page 20, line 17<br>--- | 1, 3-6,<br>9-15  |
| X   | EP 0 286 224 A (HEM RES INC)<br>12 October 1988<br>see abstract; claims 1-3<br>see page 4, line 5-15<br>---                              | 1, 3-6,<br>9-15  |
| X   | EP 0 281 380 A (HEM RES INC)<br>7 September 1988<br>see page 4, line 39-65; claims 1-7<br>---  | 1, 3-6,<br>9-15<br>-/-   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.  |  | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| * Special categories of cited documents :<br><br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br><br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>"S" document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>26 November 1998   |  | Date of mailing of the international search report<br><br>03/12/1998           |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |  | Authorized officer<br><br>Leherte, C   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/FR 98/01727

| <b>C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> |   |                              |
|---|---|------------------------------|
| <b>Category</b>   | <b>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</b> | <b>Relevant to claim No.</b> |
| X   | EP 0 213 921 A (HEM RES INC) 11 March 1987<br>see claims 1-8<br>-----                     | 1,3-6,<br>9-15               |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 98/01727

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |      | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------|------------------|
| EP 0300680                             | A 25-01-1989     | AT 142500               | T    | 15-09-1996       |
|  |                  | AU 1618692              | A    | 06-08-1992       |
|  |                  | AU 1761195              | A    | 29-06-1995       |
|  |                  | AU 1820588              | A    | 19-01-1989       |
|  |                  | AU 6199198              | A    | 11-06-1998       |
|  |                  | CA 1326999              | A    | 15-02-1994       |
|  |                  | CN 1035050              | A    | 30-08-1989       |
|  |                  | DE 3855527              | D    | 17-10-1996       |
|  |                  | DE 3855527              | T    | 03-04-1997       |
|  |                  | DK 399288               | A    | 18-01-1989       |
|  |                  | ES 2093607              | T    | 01-01-1997       |
|  |                  | FI 883352               | A    | 18-01-1989       |
|  |                  | IE 76914                | B    | 05-11-1997       |
|  |                  | JP 1090126              | A    | 06-04-1989       |
|  |                  | JP 2601520              | B    | 16-04-1997       |
|  |                  | NO 175023               | B    | 09-05-1994       |
|  |                  | OA 8890                 | A    | 31-10-1989       |
|  |                  | PT 87996                | A, B | 30-06-1989       |
|  |                  | US 5091374              | A    | 25-02-1992       |
| EP 0306347                             | A 08-03-1989     | AT 122402               | T    | 15-05-1995       |
|  |                  | AU 1001495              | A    | 30-03-1995       |
|  |                  | AU 1736692              | A    | 30-07-1992       |
|  |                  | AU 2186488              | A    | 09-03-1989       |
|  |                  | AU 4849997              | A    | 12-03-1998       |
|  |                  | CA 1336683              | A    | 15-08-1995       |
|  |                  | CN 1031651              | A    | 15-03-1989       |
|  |                  | DE 3853755              | D    | 14-06-1995       |
|  |                  | DE 3853755              | T    | 14-12-1995       |
|  |                  | DK 491088               | A    | 05-03-1989       |
|  |                  | FI 884069               | A    | 05-03-1989       |
|  |                  | IL 87664                | A    | 15-03-1995       |
|  |                  | JP 1131118              | A    | 24-05-1989       |
|  |                  | JP 2114685              | C    | 06-12-1996       |
|  |                  | JP 8025884              | B    | 13-03-1996       |
|  |                  | OA 8911                 | A    | 31-10-1989       |
|  |                  | PH 26320                | A    | 29-04-1992       |
|  |                  | PT 88415                | A, B | 31-07-1989       |
|  |                  | RU 2001917              | C    | 30-10-1993       |
|  |                  | US 5593973              | A    | 14-01-1997       |
|  |                  | AU 3781189              | A    | 11-01-1990       |
|  |                  | AU 684288               | B    | 11-12-1997       |
|  |                  | AU 6883694              | A    | 24-11-1994       |
|  |                  | CA 1336685              | A    | 15-08-1995       |
|  |                  | CN 1039722              | A    | 21-02-1990       |
|  |                  | DE 68914201             | D    | 05-05-1994       |
|  |                  | DE 68914201             | T    | 14-07-1994       |
|  |                  | DK 332289               | A    | 08-01-1990       |
|  |                  | EP 0350151              | A    | 10-01-1990       |
|  |                  | ES 2066847              | T    | 16-03-1995       |
|  |                  | IE 63927                | B    | 28-06-1995       |
|  |                  | IL 90875                | A    | 12-04-1994       |
|  |                  | NZ 229849               | A    | 27-07-1997       |
|  |                  | PT 91094                | A, B | 08-02-1990       |
|  |                  | US 5258369              | A    | 02-11-1993       |
| EP 0286224                             | A 12-10-1988     | US 4950652              | A    | 21-08-1990       |
|  |                  | AU 1256288              | A    | 22-09-1988       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 98/01727

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |  | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|--|------------------|
| EP 0286224 A                           |                  | AU 660673 B             |  | 06-07-1995       |
|  |                  | AU 1618892 A            |  | 30-07-1992       |
|  |                  | CA 1316832 A            |  | 27-04-1993       |
|  |                  | DE 3876125 A            |  | 07-01-1993       |
|  |                  | DK 156688 A             |  | 24-09-1988       |
|  |                  | ES 2066782 T            |  | 16-03-1995       |
|  |                  | FI 881305 A             |  | 24-09-1988       |
|  |                  | GR 3006340 T            |  | 21-06-1993       |
|  |                  | IE 63823 B              |  | 14-06-1995       |
|  |                  | JP 2656938 B            |  | 24-09-1997       |
|  |                  | JP 64000025 A           |  | 05-01-1989       |
|  |                  | KR 9613435 B            |  | 05-10-1996       |
|  |                  | MX 10786 A              |  | 01-09-1993       |
|  |                  | OA 8724 A               |  | 31-03-1989       |
|  |                  | PT 87039 B              |  | 30-11-1992       |
|  |                  | RU 2016572 C            |  | 30-07-1990       |
| EP 0281380 A                           | 07-09-1988       | AT 130760 T             |  | 15-12-1995       |
|  |                  | AU 1256588 A            |  | 01-09-1988       |
|  |                  | AU 1618992 A            |  | 06-08-1992       |
|  |                  | AU 6348398 A            |  | 11-06-1998       |
|  |                  | CA 1336810 A            |  | 29-08-1995       |
|  |                  | CN 1032296 A            |  | 12-04-1989       |
|  |                  | DE 3854726 D            |  | 11-01-1996       |
|  |                  | DE 3854726 T            |  | 25-07-1996       |
|  |                  | DK 113188 A             |  | 04-09-1988       |
|  |                  | ES 2082749 T            |  | 01-04-1996       |
|  |                  | FI 880961 A             |  | 04-09-1988       |
|  |                  | IE 75895 B              |  | 24-09-1997       |
|  |                  | JP 1980506 C            |  | 17-10-1995       |
|  |                  | JP 7013024 B            |  | 15-02-1995       |
|  |                  | JP 63295514 A           |  | 01-12-1988       |
|  |                  | KR 9608009 B            |  | 19-06-1996       |
|  |                  | MX 168984 B             |  | 16-06-1993       |
|  |                  | PT 86879 B              |  | 29-05-1992       |
|  |                  | SU 1836103 A            |  | 23-08-1993       |
| EP 0213921 A                           | 11-03-1987       | CA 1326450 A            |  | 25-01-1994       |
|  |                  | DK 170139 B             |  | 06-06-1995       |
|  |                  | IE 59277 B              |  | 09-02-1994       |
|  |                  | JP 1992394 C            |  | 22-11-1995       |
|  |                  | JP 7017510 B            |  | 01-03-1995       |
|  |                  | JP 62077334 A           |  | 09-04-1987       |
|  |                  | US 4945082 A            |  | 31-07-1990       |
|  |                  | US 4820696 A            |  | 11-04-1989       |
|  |                  | US 5063209 A            |  | 05-11-1991       |
|  |                  | US 4795744 A            |  | 03-01-1989       |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No  
PCT/FR 98/01727

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K38/21 // (A61K38/21, 31:70)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X         | EP 0 300 680 A (HEM RES INC)<br>25 janvier 1989<br>cité dans la demande<br>voir page 4, ligne 10-14; revendications<br>---                | 1-6, 9-15                     |
| X         | EP 0 306 347 A (HEM RES INC) 8 mars 1989<br>voir page 4, ligne 60 - page 5, ligne 49<br>voir page 19, ligne 30 - page 20, ligne 17<br>--- | 1, 3-6,<br>9-15               |
| X         | EP 0 286 224 A (HEM RES INC)<br>12 octobre 1988<br>voir abrégé; revendications 1-3<br>voir page 4, ligne 5-15<br>---                      | 1, 3-6,<br>9-15               |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/12/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

1

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**Demande Internationale No  
PCT/FR 98/01727

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents              | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X         | EP 0 281 380 A (HEM RES INC)<br>7 septembre 1988<br>voir page 4, ligne 39-65; revendications<br>1-7<br>---- | 1,3-6,<br>9-15                |
| X         | EP 0 213 921 A (HEM RES INC) 11 mars 1987<br>voir revendications 1-8<br>-----                               | 1,3-6,<br>9-15                |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No  
PCT/FR 98/01727

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)   | Date de<br>publication   |
|---|------------------------|---|--|
| EP 0300680 A 25-01-1989                         |                        | AT 142500 T<br>AU 1618692 A<br>AU 1761195 A<br>AU 1820588 A<br>AU 6199198 A<br>CA 1326999 A<br>CN 1035050 A<br>DE 3855527 D<br>DE 3855527 T<br>DK 399288 A<br>ES 2093607 T<br>FI 883352 A<br>IE 76914 B<br>JP 1090126 A<br>JP 2601520 B<br>NO 175023 B<br>OA 8890 A<br>PT 87996 A, B<br>US 5091374 A  | 15-09-1996<br>06-08-1992<br>29-06-1995<br>19-01-1989<br>11-06-1998<br>15-02-1994<br>30-08-1989<br>17-10-1996<br>03-04-1997<br>18-01-1989<br>01-01-1997<br>18-01-1989<br>05-11-1997<br>06-04-1989<br>16-04-1997<br>09-05-1994<br>31-10-1989<br>30-06-1989<br>25-02-1992   |
| EP 0306347 A 08-03-1989                         |                        | AT 122402 T<br>AU 1001495 A<br>AU 1736692 A<br>AU 2186488 A<br>AU 4849997 A<br>CA 1336683 A<br>CN 1031651 A<br>DE 3853755 D<br>DE 3853755 T<br>DK 491088 A<br>FI 884069 A<br>IL 87664 A<br>JP 1131118 A<br>JP 2114685 C<br>JP 8025884 B<br>OA 8911 A<br>PH 26320 A<br>PT 88415 A, B<br>RU 2001917 C<br>US 5593973 A<br>AU 3781189 A<br>AU 684288 B<br>AU 6883694 A<br>CA 1336685 A<br>CN 1039722 A<br>DE 68914201 D<br>DE 68914201 T<br>DK 332289 A<br>EP 0350151 A<br>ES 2066847 T<br>IE 63927 B<br>IL 90875 A<br>NZ 229849 A<br>PT 91094 A, B<br>US 5258369 A | 15-05-1995<br>30-03-1995<br>30-07-1992<br>09-03-1989<br>12-03-1998<br>15-08-1995<br>15-03-1989<br>14-06-1995<br>14-12-1995<br>05-03-1989<br>05-03-1989<br>15-03-1995<br>24-05-1989<br>06-12-1996<br>13-03-1996<br>31-10-1989<br>29-04-1992<br>31-07-1989<br>30-10-1993<br>14-01-1997<br>11-01-1990<br>11-12-1997<br>24-11-1994<br>15-08-1995<br>21-02-1990<br>05-05-1994<br>14-07-1994<br>08-01-1990<br>10-01-1990<br>16-03-1995<br>28-06-1995<br>12-04-1994<br>27-07-1997<br>08-02-1990<br>02-11-1993 |
| EP 0286224 A 12-10-1988                         |                        | US 4950652 A<br>AU 1256288 A  | 21-08-1990<br>22-09-1988   |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem : Internationale No  
PCT/FR 98/01727

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)   | Date de<br>publication   |
|---|------------------------|---|--|
| EP 0286224 A                                    |                        | AU 660673 B<br>AU 1618892 A<br>CA 1316832 A<br>DE 3876125 A<br>DK 156688 A<br>ES 2066782 T<br>FI 881305 A<br>GR 3006340 T<br>IE 63823 B<br>JP 2656938 B<br>JP 64000025 A<br>KR 9613435 B<br>MX 10786 A<br>OA 8724 A<br>PT 87039 B<br>RU 2016572 C   | 06-07-1995<br>30-07-1992<br>27-04-1993<br>07-01-1993<br>24-09-1988<br>16-03-1995<br>24-09-1988<br>21-06-1993<br>14-06-1995<br>24-09-1997<br>05-01-1989<br>05-10-1996<br>01-09-1993<br>31-03-1989<br>30-11-1992<br>30-07-1990   |
| EP 0281380 A                                    | 07-09-1988             | AT 130760 T<br>AU 1256588 A<br>AU 1618992 A<br>AU 6348398 A<br>CA 1336810 A<br>CN 1032296 A<br>DE 3854726 D<br>DE 3854726 T<br>DK 113188 A<br>ES 2082749 T<br>FI 880961 A<br>IE 75895 B<br>JP 1980506 C<br>JP 7013024 B<br>JP 63295514 A<br>KR 9608009 B<br>MX 168984 B<br>PT 86879 B<br>SU 1836103 A | 15-12-1995<br>01-09-1988<br>06-08-1992<br>11-06-1998<br>29-08-1995<br>12-04-1989<br>11-01-1996<br>25-07-1996<br>04-09-1988<br>01-04-1996<br>04-09-1988<br>24-09-1997<br>17-10-1995<br>15-02-1995<br>01-12-1988<br>19-06-1996<br>16-06-1993<br>29-05-1992<br>23-08-1993 |
| EP 0213921 A                                    | 11-03-1987             | CA 1326450 A<br>DK 170139 B<br>IE 59277 B<br>JP 1992394 C<br>JP 7017510 B<br>JP 62077334 A<br>US 4945082 A<br>US 4820696 A<br>US 5063209 A<br>US 4795744 A  | 25-01-1994<br>06-06-1995<br>09-02-1994<br>22-11-1995<br>01-03-1995<br>09-04-1987<br>31-07-1990<br>11-04-1989<br>05-11-1991<br>03-01-1989   |